

Powered by  DIALOG

Lipid metabolism improving compsn. - contains moniodohistidine also having insulin secretion-promoting activity

Patent Assignee: NIPPON NOSAN IND CO LTD

Patent Family

| Patent Number | Kind | Date | Application Number | Kind | Date | Week | Type |
|---------------|------|----------|--------------------|------|------|--------|------|
| JP 57144215 | A | 19820906 | | | | 198241 | B |
| US 4410541 | A | 19831018 | | | | 198344 | |

Priority Applications (Number Kind Date): JP 8128482 A (19810302)

Patent Details

| Patent | Kind | Language | Page | Main IPC | Filing Notes |
|-------------|------|----------|------|----------|--------------|
| JP 57144215 | A | | 4 | | |

Abstract:

JP 57144215 A

Lipid. metabolism-improving compsns. include moniodo histidine (I) as effective component. (I) can be obtd. from eggs and their yellows of birds which have been given iodo cpds. such as Ca iodate or marine plants or their treated matters.

(I) has lipid metabolism-improving activities such as those elevating high density lipoprotein (HDL), reducing neutralfat, activating lipoprotein lipase and decreasing total cholesterol level in blood, and also has an insulin secretion-promoting activity. (I) is stable and gives no unwanted effects. (I) is further effective for asthma, hypertension, hypoteasthmaion. allergic rbinitis, allergic dermatitis, anemia, diabetes, gout, constipation, nephrities, gastrointestinal disorders, etc.

Derwent World Patents Index

© 2001 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 3539054

⑨ 日本国特許庁 (JP) ⑩ 特許出願公開
⑫ 公開特許公報 (A) 昭57-144215

⑮ Int. Cl.³
A 61 K 31/415
// C 07 D 233/68

識別記号
ADN

庁内整理番号
6408-4C
6736-4C

⑬ 公開 昭和57年(1982)9月6日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑭ 脂質代謝改善用組成物

⑯ 特 願 昭56-28482

⑰ 出 願 昭56(1981)3月2日

⑱ 発 明 者 神前博

横浜市港北区日吉本町2065番地

⑲ 発 明 者 石川正

相模原市旭町14番地6号

⑳ 出 願 人 日本農産工業株式会社

横浜市神奈川区新浦島町2丁目
2番地

㉑ 代 理 人 弁理士 増田守

明 細 書

1. 発明の名称

脂質代謝改善用組成物

2. 特許請求の範囲

モノヨードヒスチジンを含む有効成分とする脂質代謝改善用組成物

3. 発明の詳細な説明

本発明はモノヨードヒスチジンを有効成分とする脂質代謝改善用組成物であつて、その目的とするところは、安定でかつ副作用を伴わず、脂質代謝改善作用、例えば血中の高比重リポ蛋白構成比を高める作用、血中の中性脂肪を低減させる作用、リポ蛋白リパーゼ活性を向上させる作用、血中の総コレステロール値を低減させる作用及びインシュリンの分泌を促進し糖尿病を治療する作用等がある組成物を安価に提供することにある。

従来よりヨウ素は甲状腺ホルモンの必須の構成要素であり、ヨウ素剤としては甲状腺疾患に対し主として使用されるが、その外、眼科疾患、気管

支喘息などの小児疾患、脱コレステロール、産婦人科疾患、真菌症などに有効であるとの報告もある。そしてこれらヨウ素剤としてはヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウムあるいはルゴール液の形で投与することが知られているが、これらヨウ化物の内服はヨード疹、ヨードカタル、胃腸障害等を起こしやすく、またヨウ素剤自体が変質しやすいなどの難点がある。

このような状況下、本発明者らはヨウ素について研究したところ、モノヨードヒスチジンに脂質代謝改善作用特に血中の高比重リポ蛋白構成比を高める作用、血中の中性脂肪を低減させる作用、リポ蛋白リパーゼ活性を向上させる作用、血中の総コレステロール値を低減させる作用及びインシュリンの分泌を促進し糖尿病を治療する作用等があることを見出し、本発明を完成した。

以下、本発明について具体的に説明する。

本発明の有効成分であるモノヨードヒスチジンは、ヒスチジン塩酸塩をカゼインゾルゲルに溶解し、氷冷しつつヨウ素化合物と反応させる合成法によ

り得ることもできるが、次のようにしてより安定でかつ副作用のないモノヨードヒスチジンを得ることができる。すなわち、ヨウ素酸カルシウム、ヨウ素酸カリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化銅、ヨウ化チモール、カルシウムヨードビヘメイト、ジヨードサリチル酸、過ヨウ素酸カルシウムなどのヨウ素化合物、あるいはコンブ、ワカメなどヨウ素を多く含有する海藻類、あるいはその処理物などから選ばれる、1種および2種以上を飼料に一定量以上配合混合し、これを鶏、鴨などの鳥類に投与して産卵させると、ヨウ素は卵中に移行し、そのモノヨードヒスチジン含量が増加する。鳥類に投与するヨウ素化合物としてはヨウ素酸カルシウムを使用することが鳥類の健康並びにモノヨードヒスチジンを得るためには好ましく、またコンブなどの海藻類を併用することがさらに好ましい。

このようにして、ヨウ素化合物あるいはヨウ素を多く含有する物質を鳥類に投与すると、約1週間後には、目的とするモノヨードヒスチジンを多

く含有する卵が産出される。例えば産卵鶏の場合、飼料中に50 ppm程度のヨウ素を含有する飼料を投与した場合、卵1個あたり約250 μgのモノヨードヒスチジンを含有する卵が産出され、また飼料中100 ppm程度のヨウ素を含有する飼料を投与した場合、卵1個あたり約600～800 μg程度のモノヨードヒスチジンを含有する卵が産出され、飼料中2,500 ppm程度のヨウ素を含有する飼料を投与した場合には、卵1個あたり約2,500～3,500 μg程度のモノヨードヒスチジンを含有する卵が産出される。

本発明の組成物としては、上記モノヨードヒスチジンを含有する卵そのものの全部を用いることができるし、また卵黄部分にモノヨードヒスチジンを大部分含有することから、卵黄部分を本組成物として用いることもできる。また、上記卵黄部分より、不要物を除去しモノヨードヒスチジンを採取して、用いることができる。不要物除去の手段としては例えば浸漬、酸処理、抽出、透析、限外濾過、逆浸透、イオン交換等のいずれかを、或は

には、卵アレルギーはないのである。

本組成物に関する毒性試験結果については概略次の通りである。

急性毒性試験

使用動物：ラット Wistar系 雌

体 重 100～110 g (n=10)

ラット体重1kg当りモノヨードヒスチジンを100 μgまで、等比級数的投与量により、モノヨードヒスチジン含有組成物をラットに投与して、7日後に観察した。その結果死するもの1頭もおらず、また剖検の結果も組織に何の異常もなく、全く毒性は認められなかった。

また、本組成物の脂質代謝改善に関する試験を行つた結果は次の通りである。

実験例1

3週令の8D系雄ラット20頭を自発運動装置付ケージ内において、最初の10日間、市販のラット用固型基礎飼料で予備飼育した後、粉末基礎飼料(日本農産工業K.K製)に切り換え飼育した。7週令時に体重と自発運動量が平均化するよ

く含有する卵が産出される。例えば産卵鶏の場合、飼料中に50 ppm程度のヨウ素を含有する飼料を投与した場合、卵1個あたり約250 μgのモノヨードヒスチジンを含有する卵が産出され、また飼料中100 ppm程度のヨウ素を含有する飼料を投与した場合、卵1個あたり約600～800 μg程度のモノヨードヒスチジンを含有する卵が産出され、飼料中2,500 ppm程度のヨウ素を含有する飼料を投与した場合には、卵1個あたり約2,500～3,500 μg程度のモノヨードヒスチジンを含有する卵が産出される。

本組成物は、モノヨードヒスチジンとして200 μg～2,000 μg/日を毎日服用ないし摂取するのがよいが、その効果は速効性でなく遅効性であるので、少なくとも1ヶ月以上望ましくは2～3ヶ月継続して服用するのがよい。

本発明の脂質代謝改善用組成物は、副作用もなく、効果は優れており、特に血中の高比重リポたんぱく成分の改善、血中の中性脂肪の低減、リポ蛋白質リパーゼ活性の向上、血中総コレステロール値の低減等にも有効である。また、この他、喘息、高血圧、低血圧、アレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚炎、貧血症、糖尿病、通風、便秘症、腎臓病、胃腸病等にも効果がある。さらにまた、本発明の組成物がモノヨードヒスチジンを含有する卵又は卵黄そのもの、あるいはその加工物であつても、本発明の組成物

う10頭づつに分け、試験区と対照区の2群とし、第1区は試験区として、前記粉末基礎飼料に後記実施例2で得たモノヨードヒスチジンを266ppm含有する組成物を1%加えて調製したもの(試験飼料)を給餌し、第2区は対照区として、前記粉末基礎飼料に普通の卵黄粉1%を加えて調製したもの(対照飼料)を給餌し、更に10週間飼育した。飼育室の温度は $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度は50~80%に保った。試験並びに対照飼料を10週間投与した後、断頭により屠殺し、血中の総コレステロール、高比重リポ蛋白コレステロール量を測定し、血中の高比重リポ蛋白構成比(HDL比)を算出した。成績結果は第1表の通りで、本発明の組成物には血中の高比重リポ蛋白構成比を改善する作用があることは明らかであつた。

第1表

| | 総コレステロール (A) (mg/dl) | 高比重リポ蛋白 コレステロール(B) (mg/dl) | HDL比 (B/A) (%) |
|--------|----------------------------|----------------------------------|----------------------|
| 第1区試験区 | 79.7 | 65.3 | 81.9 |
| 第2区試験区 | 82.8 | 64.4 | 77.7 |

りに対し、モノヨードヒスチジンを75mg毎日投与した。検体投与後、1晩絶食させて翌朝眼底より血液を採取し、その血清について総コレステロールをZurkowski法により測定した。なお、ヨウ化カリウム及びヨウ素レシチンをヨウ素量として本試験区と同量投与したものを比較例として、同様に総コレステロール値を測定した。その結果は第3表の通りで、本発明の組成物はヨウ化カリウム、ヨウ素レシチンに比し総コレステロール値を下げる効果が認められた。

第3表

| | 対照区 | 本試験区 | ヨウ素カリ | ヨウ素レシチン |
|---------------------|-----|------|-------|---------|
| コレステロール値 (mg/dl) | 335 | 273 | 323 | 325 |

臨床例1

13人の成人に、普通卵1日3個2週間摂取させ、その後、後記実施例3で得たモノヨードヒスチジンを平均650mg/個含有する卵(本発明組成物)を1日3個3週間摂取させ、血中の高比重リポ蛋白コレステロールを測定した。その結果は第4

特開57-144215(3)

また、上記飼育したラットのリボプロテインリパーゼ(LPL)活性の測定結果は第2表の通りであり、本発明の組成物がリボプロテインリパーゼ活性を高めることは明らかである。

第2表 (μmole/min/mg)

| | 脂肪組織のLPL活性 | 骨格筋のLPL活性 |
|--------|------------|-----------|
| 第1区試験区 | 25.9 | 26.8 |
| 第2区対照区 | 21.4 | 21.6 |

※ Gasquetの方法で酵素反応を行わせ、遊離した脂肪酸をTroutらによる改良Dole法により定量した。

実施例2

Wistar系ラット雄(120g前後)1群10匹を室温 $24 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 、相対湿度50~60%の環境下でケージ内で飼育し、1.5%コレステロール含有の飼料を5日間投与し、高コレステロール血症を起させた。上記高コレステロール含有飼料を給与するとともに、検体は蒸留水に溶解し、1日1回胃ゾンデを用いて経口的に5日間連日投与した。尚、上記検体は鶏にヨウ素酸カルシウムを投与して得た卵黄より採取した組成物を用い、ラット1頭当

りの通りで本発明の組成物は血中の高比重リポ蛋白コレステロールを高める作用があることが認められた。

第4表

| | 普通卵 摂取前 | 普通卵2週 間摂取後 | 本発明の組成物 2週間摂取後 | 本発明の組成物 3週間摂取後 |
|-------------------------|------------|---------------|-------------------|-------------------|
| HDLコレ ステロール (mg%) | 44.5 | 42.4 | 48.3 | 50.3 |

臨床例2

高血圧症、低血圧症、貧血症、糖尿病等の症状ある患者に後記実施例1により得たモノヨードヒスチジンを含有する卵(本発明の組成物)を3ヶ月摂取させた結果は第5表の通りであり、諸症状に改善効果が認められた。

第 5 表

| | 改善された人 | 変化なかった人 | 改善率(%) |
|-----------|--------|---------|--------|
| 喘息 | 110 | 33 | 77 |
| アレルギー性鼻炎 | 92 | 54 | 63 |
| アレルギー性皮膚炎 | 125 | 87 | 59 |
| 高血圧症 | 267 | 71 | 79 |
| 低血圧症 | 105 | 43 | 71 |
| 貧血症 | 159 | 35 | 82 |
| 糖尿病 | 52 | 9 | 85 |
| 凍風 | 24 | 8 | 75 |
| 便秘症 | 210 | 77 | 73 |
| 胃腸病 | 302 | 62 | 83 |
| 腎臓病 | 37 | 9 | 80 |

実施例 1

市販の成鶏用飼料にヨウ素酸カルシウムをヨウ素含量として100 ppmになるよう添加し、この飼料を産卵し始めてから4ヶ月後の鶏に給与し飼育した。その7日過ぎより、平均750 mg/個のモノヨードヒスチジンを含有する卵（本発明の組成物）を得た。

実施例 4

市販の養鶏飼料にヨウ化ナトリウムをヨウ素量として2000 ppmになるよう添加したものを、実施例2と同様に鶏に給与し、産卵した卵を剖卵し、その100 kgに対しデキストリン5 kgを加え、凍結乾燥機にて乾燥した。さらに乾燥したものをセラチン1多を加えつつ流動層造粒機により造粒し、本発明の組成物を得た。本発明の組成物のモノヨードヒスチジン含量は220 mg/kgであつた。

実施例 5

市販養鶏飼料にヨウ化カリウムをヨウ素として150 ppmになるよう添加したものを、実施例1と同様な方法でモノヨードヒスチジンを含有する卵を得た。この卵を剖卵し、その卵黄部分を凍結乾燥し、本発明の組成物を得た。

特開昭57-144215(4)

成物）を得た。

実施例 2

市販の成 用飼料にヨウ素酸カルシウムをヨウ素量として2,500 ppmになるよう添加し、さらにコンブ粉末1多を添加し、この飼料を産卵し始めてから6ヶ月後の鶏200羽に給与し飼育した。上記飼育により得られた卵を剖卵し、さらに卵白と卵黄部分に分離し、その卵黄部分100 kgにデキストリン12.5 kgと適量の水を加えこれをスプレードライヤーにて乾燥し、本発明の組成物を得た。本発明の組成物のモノヨードヒスチジン含量は266 mg/kgであつた。

実施例 3

市販の養鶏飼料にヨウ素酸カルシウムをヨウ素量として40 ppmになるよう添加し、さらに海藻より抽出した抽出物をヨウ素として40 ppmになるよう添加したものを、実施例1と同様な方法で鶏に給与し、1個あたり平均650 mgのモノヨードヒスチジンを含有する卵（本発明の組成物）を得た。

特許出願人 日本農産工業株式会社

代理人 弁護士 増田 守